

51

Int. Cl.:

C 07 d, 51/48

1

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

04/30483

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 12 p, 7/01

10

11

Offenlegungsschrift 2120 663

21

Aktenzeichen: P 21 20 663.3

22

Anmeldetag: 27. April 1971

23

Offenlegungstag: 11. November 1971

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 27. April 1970

33

Land: Japan

31

Aktenzeichen: 36494-70

54

Bezeichnung: Chinazolindion-Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc., Tosu, Saga (Japan)

Vertreter gem. § 16 PatG: Schrupf, F., Dipl.-Chem., Patentanwalt, 5160 Dürren

72

Als Erfinder benannt Yabuuchi, Takahiro, Hyogo; Fujimura, Hajime; Nakagawa, Akira; Kimura, Ryuichi; Kyoto (Japan)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DI 2120663

BEST AVAILABLE COPY

2120663

Patentanwalt
Dipl.-Chem. F. Schrupf
516 Düren
Könnenstraße 20

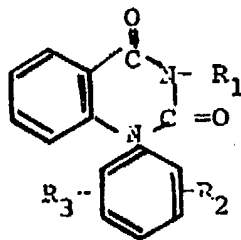
23.4.1971
H 196

Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.
Tosu, Saga Prefectur, Japan

Chinazolindion-Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung

Priorität: 27. April 1970 Japan No. 36494/70

Als Antiphlogistica und Anodyna sind Verbindungen wie Dimethylaminophenazon, Mefenaminsäure und Flufenaminsäure bekannt, die jedoch insofern nachteilig sind, als sie gastroenterische Reizungen verursachen können. Es wurde nun gefunden, daß gewisse Chinazolindion-Derivate eine ausgezeichnete entzündungshemmende und schmerzstillende Wirkung besitzen, ohne Magen-Darm-Störungen hervorzurufen. Es handelt sich dabei um Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel

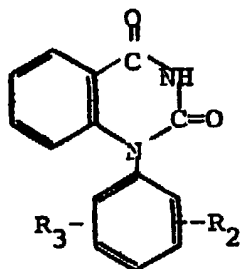


worin R_1 Alkyl, substituiertes Alkyl oder Acyl, R_2 und/oder R_3 Wasserstoff, CF_3 , eines oder mehrere der Halogenatome Cl, Br und F, Methyl, Methoxy oder Äthoxy bedeuten.

Auf die überraschenden Eigenschaften dieser Chinazolindion-Derivate wird im nachfolgenden näher eingegangen. Die Erfindung löst ferner die Aufgabe, ein Verfahren zu entwickeln, durch das sich die genannten neuen Chinazolindione bequem und in hoher Ausbeute herstellen lassen.

109846/1957

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R_2 und/oder R_3 die gleiche Bedeutung haben wie oben) mit Verbindungen der allgemeinen Formel $R_1 X$ oder $(R)_2 SO_4$ (worin R_1 die gleiche Bedeutung hat wie oben, R eine niedere Alkylgruppe und X ein Halogenatom ist) zu den gewünschten Chinazolidion-Derivaten umgesetzt. Die Reaktion des erfindungsgemäßen Verfahrens lässt sich also als Alkylierung auffassen.

Die oben als Ausgangsmaterialien für das erfindungsgemäße Verfahren genannten Verbindungen lassen sich in guter Ausbeute durch Umsetzung von N-Phenylanthranilsäure, die gegebenenfalls am Stickstoff substituiert sein kann, mit Harnstoff darstellen.

Zu den Chinazolidion-Derivaten, die wie gesagt als Ausgangsmaterialien verwendbar sind, gehören 1-Phenyl-2,4(1H, 3H)-chinazolidion und seine in 1-Stellung substituierten Derivate
 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolidion,
 1-(3'-Chlorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolidion,
 1-(2',3'-Dichlorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolidion,
 1-(2'-Chlorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolidion,
 1-(4'-Chlorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolidion,
 1-(3',4'-Dichlorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolidion,
 1-(2',6'-Dichlorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolidion,
 1-(3'-Fluorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolidion,
 1-(4'-Fluorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolidion,
 1-(3'-Bromphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolidion,
 1-(2',3'-Dimethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolidion,

1-(3'-Methoxyphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion,
 1-(4'-Äthoxyphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und
 1-(3'-Methylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion.

Eine Gruppe von Verbindungen, die erfindungsgemäß als Alkylierungsmittel für die vorgenannten Ausgangsmaterialien verwendet werden, lässt sich mit der allgemeinen Formel R_1X bezeichnen, in der R_1 eine gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe ist, die ihrerseits durch Aryl, Halogen, Hydroxyl, Amino, Alkoxy- Alkylthio-, Phenoxy-, Acyloxy-, Acyl-, Carbamoyloxy- oder Carbamoylalkoxy substituiert sein kann. Als Beispiele sind zu nennen Äthyljodid, n-Butylbromid, Iso-amyljodid, Benzylbromid, 1-Brom-2-chloräthan, Diäthyl-aminoäthylchlorid, Äthylenbromhydrin, Chlormethyläthyläther, 2-Bromäthylacetat, 1-Chlor-2-(N,N-dimethylcarbamoyloxy)-äthan, p-Chlorbenzoylchlorid, Acetylchlorid, Benzoylchlorid, Propionylchlorid, 2-Bromäthylacetat, Dimethylaminopropylchlorid, 2-Bromäthyläthyläther und 2-Bromäthylbenzoat.

Die andere Gruppe von Verbindungen, die wie oben angegeben als Alkylierungsmittel eingesetzt werden können, lässt sich durch die allgemeine Formel $(R)_2SO_4$ ausdrücken, worin R ein niederes Alkylradikal wie Methyl oder Äthyl sein kann. Dimethylschwefelsäure ist das typischste Beispiel.

Die Reaktion wird erfindungsgemäß vorzugsweise in Gegenwart von Metallverbindungen wie Natriumalkoholat, Natriumamid und Natriumhydrid, organischen Basen wie Pyridin und Trimethylamin, oder anorganischen Basen wie Alkalihydroxid oder Alkalicarbonat durchgeführt, und die darzustellenden Verbindungen lassen sich in extrem guter Ausbeute gewinnen, insbesondere wenn das vorgenannte Metalloxid benutzt wird.

Da die Umsetzung erfindungsgemäß gewöhnlich in einem organischen Lösungsmittel wie Aceton, Dimethylformamid o.dgl. erfolgt, lässt sie sich innerhalb eines weiten

Temperaturbereiches durchführen. Die Reaktionstemperatur ist also nicht kritisch, sondern man kann bei Raumtemperatur ebenso wie in der Wärme oder der Kälte arbeiten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen eine ausgeprägte antiinflammatorische und analgetische Wirkung, wie aus den Versuchsbeispielen hervorgeht, die im nachstehenden aufgeführt sind.

Beispiele

Es wurde die akute Toxizität, die entzündungshemmende Wirkung und der analgetische Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen untersucht.

Prüfung der akuten Toxizität

Die Verbindungen wurden in Form von Traganth-Emulsionen peritoneal in gesunde DD-Mäuse von 15 bis 20 g gespritzt, und der LD₅₀-Wert sowie seine Grenzen 95%iger Zuverlässigkeit wurde nach der Litchfield-Wilcoxon-Methode aus der Letalzahl nach 72 Stunden berechnet.

Untersuchung der entzündungshemmenden Wirkung

Die untersuchten Verbindungen wurden in den Magen von gesunden weiblichen Wistar-Ratten von 100 bis 140 g eingespritzt. Nach 60 Minuten wurde Carrageenin (1 %, 0,1 ml) als inflammatorische Substanz hypodermisch in die Sohlen der Ratten-Hinterbeine eingespritzt, und die prozentuale Hemmung der Oedembildung wurde bestimmt, indem das jeweils entstandene Oedem der untersuchten Ratten mit denen von solchen Ratten verglichen wurde, denen keine Testverbindung verabreicht worden war. Die gegebene Dosis betrug 200 mg/kg, und die mittlere Hemmung wurde jeweils an Gruppen von 4 bis 5 Ratten geprüft.

Bei der Durchführung dieser Untersuchungen wurden nicht nur die erfindungsgemäßen Verbindungen geprüft, sondern auch die herkömmlichen Verbindungen wie Mefenaminsäure und Flufenaminsäure wurden dem gleichen Test unterworfen.

Die Ergebnisse der erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst und denen von Mefenaminsäure und Flufenaminsäure zum Vergleich gegenübergestellt.

| Verbindungen | akute Toxizität LD ₅₀ (Grenzwerte mit 95%iger Zuver- lässigkeit) mg/kg | inflammatorische Wirkung Carrageenin- ödem-Hemmung |
|--|--|---|
| 1-(3'-Trifluormethylphenyl)- 3-methyl-2,4(1H, 3H)- chinazolindion | 360(340-381) | +++ |
| 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3- -äthyl-2,4(1H, 3H)- chinazolindion | 373(341-408) | ++++ |
| 1-(3'-Trifluormethyl)-3- (2"-chloräthyl)-2,4(1H, 3H)- chinazolindion | > 800 | +++ |
| 1-(3'-Trifluormethylphenyl)- 3-(2"-diäthylaminoäthyl)- 2,4(1H, 3H)-chinazolindion- hydrochlorid | 158(137-182) | ++++ |
| 1-(3'-Trifluormethylphenyl)- 3-(2"-hydroxyäthyl)-2,4 (1H, 3H)-chinazolindion | 253(220-291) | ++++ |
| 1-(3'-Trifluormethylphenyl)- 3-(2"-äthoxyäthyl)-2,4 (1H, 3H)-chinazolindion | 460(430-492) | ++++ |
| 1-(3'-Trifluormethylphenyl)- 3-(2"-acetoxyäthyl)-2,4 (1H, 3H)-chinazolindion | > 400 | +++ |
| 1-(3'-Chlorphenyl)-3-äthyl- 2,4(1H, 3H)-chinazolindion | > 800 | ++++ |
| 1-(3'-Chlorphenyl)-3-(2"- hydroxyäthyl)-2,4(1H, 3H)- chinazolindion | > 400 | ++++ |
| 1-(3'-Fluorphenyl)-3-äthyl- 2,4-(1H, 3H)-chinazolindion | > 400 | ++++ |
| Mefensäureamid | 420(395-458) | +++ |
| Flufensäureamid | 200(180-222) | +++ |

In der vorstehenden Tabelle bedeutet +++, daß die mittlere Hemmung 30 - 39 % und ++++ mehr als 40 % betrug.

Untersuchung des analgetischen Effekts Morphin-Methode nach Haffner

Die Untersuchung wurde durchgeführt, indem an gesunden männlichen DD-Mäusen von 15 - 17 g, wobei eine einzelne Gruppe aus zehn Mäusen bestand, die Verzögerung der Kopfwende-Reaktion bei Nadelndruck auf die Schwanzwurzel bei gleichzeitiger Anwendung des Schwellenwertes von Morphinhydrochlorid (2,5 mg/kg sc.) ermittelt wurde. Die diesem Versuch unterworfenen Verbindungen wurden 30 Minuten vor Verabreichung des Morphins in den Magen gespritzt, und aus den Ergebnissen wurde der ED₅₀-Wert sowie die Grenzwerte mit 95%iger Zuverlässigkeit nach der Litchfield-Wilcoxon-Methode errechnet.

Essigsäure-Reaktion

Diese Untersuchung wurde durchgeführt, indem gesunde männliche DD-Mäuse von 15 - 17 g in Gruppen von sechs bis acht auf die Verzögerung der Streck- oder Krümmsymptome nach peritonealer Injektion von 0,1 ml/10 g 0,6%iger Essigsäure untersucht wurden. Die diesem Test unterworfenen Verbindungen wurden 30 Minuten vor Verabreichung der Essigsäure in den Magen eingespritzt, und die Werte von ED₅₀ und 95%iger Zuverlässigkeit wurden aus den Ergebnissen nach der Litchfield-Wilcoxon-Methode errechnet.

Bei den Untersuchungen wurden nicht nur die erfindungsgemäßen Verbindungen geprüft, sondern auch die herkömmlichen Verbindungen Mefenaminsäuren, Flufenaminsäure und Aminopyrin wurden in gleicher Weise untersucht. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle gegenübergestellt.

| Verbindungen | Untersuchungsmethode | |
|--|--|---|
| | Essigsäurereaktion ED ₅₀ = mg/kg 95% Zuverlässigkeit) | Haffnersche Morphin- methode ED ₅₀ = mg/kg 95 % Zuverl.) |
| 1-(3'-Trifluormethylphenyl)- 3-äthyl-2,4(1H, 3H)- chinazolindion | 100 33 % Spitze | 148 (135-163) |
| 1-(3'-Trifluormethylphenyl)- 3-(2"-hydroxyäthyl)-2,4 (1H, 3H)-chinazolindion | 35 (28-43) | 38 (26-54) |
| 1-(3'-Trifluormethylphenyl)- 3-(2"-äthoxyäthyl)-2,4 (1H, 3H)-chinazolindion | 200 60 % Spitze | 100 60% Spitze |
| 1-(3'-Trifluormethylphenyl)- 3-(2"-acetoxyäthyl)-2,4 (1H, 3H)-chinazolindion | 94 (70-126) | 124 (114-135) |
| 1-(3'-Chlorphenyl)-3-äthyl- 2,4(1H, 3H)-chinazolindion | 177 (140-223) | 100 60% Spitze |
| 1-(3'-Chlorphenyl)-3-(2"- hydroxyäthyl)-2,4(1H, 3H)- chinazolindion | 56 (44-72) | 75 55% Spitze |
| 1-(3'-Chlorphenyl)-3-(2"- äthoxyäthyl)-2,4(1H, 3H)- chinazolindion | 82 (50-134) | 130 50% Spitze |
| 1-(3'-Chlorphenyl)-3-(2"- acetoxyäthyl)-2,4(1H, 3H)- chinazolindion | 65 (45-94) | 75 60% Spitze |
| Aminopyrin | 93 (60-143) | 65 (45-94) |
| Mefenaminsäure | 134 (100-180) | 140 (114-172) |
| Flufenaminsäure | 170 (121-238) | 200 35% Spitze |

Die Erfindung ist im nachstehenden beispielsweise erläutert.

Beispiele von erfindungsgemäß hergestellten Chinazolindion-Derivaten:

1-(n-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion wurde mit verschiedenen Alkylierungsmitteln des Typs R X umgesetzt:

| Produkt | | umkristallisiert aus | | Aussehen |
|---|--|-------------------------------|----------|---------------------|
| Alkylierungsmittel | Bruttoformel | Schmelz- od. Siedepunkt °C | Methanol | |
| $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ | $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ | Smp 153 | | farblose Prismen |
| $\text{Br}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ | $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ | Smp 131-3 | " | " |
| $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ | $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ | Smp 111-3 | " | " |
| $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ | $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ | Smp 102-3 | " | " |
| $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ | $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ | Smp 77-8 | " | " |
| $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ | $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ | Smp 123-4 | " | " |
| $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ | $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$ | Smp 196-7 | Äthanol | " |
| $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ | $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ | Smp 203-4 | " | " |

109846/1957

2120663

Produkt

| Alkylierungsmittel | Bruttoformel | Schmelz-od. siedepunkt °C | umkristallisiert aus | Aussehen |
|---|--|------------------------------|-------------------------|-------------------|
| $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$ | $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$ | Smp 134-135 | Methanol | farblose Prismen |
| $\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$ | Smp 137-138 (Chlorid) | Äthanol + n-Hexan | " " |
| $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$ | Smp 245 (Chlorid) | Äthylacetat | " " |
| $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ | $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$ | Smp 225-226 (Chlorid) | " | " " |
| $\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_{11} \end{array}$ | $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3$ | Smp 180-181 (Chlorid) | " | " " |
| $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{N}-\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_{11} \end{array}$ | $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2$ | Smp 272-273 (Dichlorid) | Äthanol | " " |
| $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{H} \\ \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_{11} \end{array}$ | $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$ | Smp 252-253 (Chlorid) | Chloroform + n-Hexan | hellgelbe Prismen |
| $\text{Cl}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ | $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ | Smp 106-107 | Methanol | farblose Prismen |

2120663

109846/1957

| Alkylierungsmittel | Produkt Bruttoformel | Schmelz-od. Siedepunkt °C | umkristallisiert aus | Aussehen |
|---|--|------------------------------|-------------------------|------------------|
| $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ $\quad \quad \quad $ $\quad \quad \quad \text{OH}$ | $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ | Smp 154-5,5 | Methanol | farblose Prismen |
| $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ | $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ | Smp 11,7-8 | Methanol | " |
| $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ | $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ | Sdp. 205 | - | hellgelbes Öl |
| $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$ | $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ | Smp. 155-6 | Methanol | farblose Prismen |
| $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ | $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ | Sdp. 235 | - | hellgelbes Öl |
| $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$ | $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ | Smp. 127,5-8,5 | Methanol | farblose Prismen |
| $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{COC}_2\text{H}_5$ | $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ | Smp. 104-5 | " | " |
| $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$ | $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ | Smp. 150-1 | " | " |

Produkt

Alkylierungsmittel

Bruttoformel

Schmelz-od.-
Siedepunkt °Cumkristallisiert
aus

Aussehen

| | | | | |
|--|--|------------------|----------|--------------------------------|
| $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ | $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ | Smp. 90-1 | Methanol | farblose Prismen |
| $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$ | $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ | Smp. 153-4 | " | " |
| $\text{Cl}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ | $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ | Smp. 177,5-178,5 | " | farblose Nadeln |
| $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Br}$ | $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_2$ | Smp. 144,5-145,5 | " | farblose Prismen ¹³ |
| $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ | $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ | Smp. 122,5-123,5 | " | farblose Nadeln |
| $\text{Cl}-\text{CH}(\text{CF}_3)-\text{C}_6\text{H}_5$ | $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ | Smp. 142,5-143,5 | " | farblose Prismen |
| $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ | $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ | Smp. 157-8 | " | " |

109846/1957

Im nachfolgenden wurde die oben genannte Verbindung 1-(m-Fluorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolin-
 mit verschiedenen Alkylierungsmitteln des Typs R X umgesetzt.

Produkt

| Alkylierungsmittel | Bruttoformel | Schmelz-od. o. siedepunkt °C | umkristallisiert aus | Aussehen |
|--|--|---------------------------------|-------------------------|-------------------|
| $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ | $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F N}_2\text{O}_4$ | Smp. 115,5-116,5 | Methanol | farblose Prismen |
| JCH_2CH_3 | $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$ | Smp. 147,5-148,5 | " | " |
| $\text{Br CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ | $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3$ | Smp. 109-110 | " | " |
| $\text{Br CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ | $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ | Smp. 185,5-186,5 | " | " |
| $\text{J CH}_2\text{CH}_3$ | $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$ | Smp. 187,5-188,5 | Athanol | farblose Prismen |
| $\text{Br CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ | $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$ | Smp. 155-7 | Methanol | " |
| $\text{Br CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ | $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_3$ | Smp. 161,5-162 | Methanol + Wasser | " |
| $\text{Br CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ | $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClBrN}_2\text{O}_2$ | Smp. 184-186 | Dimethylformamid | hellgelbe Prismen |

Es folgen Umsetzungsprodukte der oben genannten Verbindung 1-(m-Bromphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolin-
 dion mit verschiedenen Alkylierungsprodukten des Typs R X

2120663

Es folgen Umsetzungsprodukte der oben angegebenen Verbindung 1-(o,m-Dimethylphenyl)-2,4
(1,3H)-chinazolindion mit zwei verschiedenen Alkylierungsmitteln des Typs R X

| Alkylierungsmittel | Produkt | | Schmelz- od. Siedepunkt °C | unkristallisiert aus | Aussehen |
|---|--|--|----------------------------|-----------------------------|-------------------|
| | Bruttoformel | | | | |
| $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ | $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$ | | Smp. 181-183 | Methanol + Dimethylformamid | hellgelbe Prismen |
| $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ | $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ | | Smp. 104-106 | Methanol | farblose Nadeln |

Es folgen Umsetzungsprodukte der oben angegebenen Verbindung 1-(p-Fluorphenyl)-2,4(1H,3H)-chinazolindion mit verschiedenen Alkylierungsmitteln des Typs RX

| | | | | | |
|--|---|--|--------------|-----------------------------|------------------|
| $\text{J CH}_2\text{CH}_3$ | $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$ | | Smp. 213-215 | Methanol + Dimethylformamid | farblose Prismen |
| $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ | $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_4$ | | Smp. 144-146 | Methanol | " |
| $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ | $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ | | Smp. 205-208 | Dimethylformamid | " |

Es folgen Umsetzungsprodukte der oben erwähnten Verbindung 1-(m-Methylphenyl)-2,4 (1H,3H) - chinazolindion mit verschiedenen Alkylierungsmitteln des Typs R X

Produkt

Alkylierungsmittel Bruttoformel Schmelz- od. Siedepunkt °C umkristallisiert aus Aussehen

| | | | | | |
|--------|--|---|------------------|-----------------------------|------------------|
| 109846 | J CH ₂ CH ₃ | C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ | Smp. 139,5-140,5 | Methanol | farblose Prismen |
| 109846 | BrCH ₂ CH ₂ OCOCH ₃ | C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄ | Smp. 150-151 | Methanol + Dimethylformamid | " |
| 109846 | BrCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃ | C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃ | Smp. 136-137 | Methanol | " |

Es folgt das Bezugsprodukt der oben angegebenen Verbindung 1-(m-Methoxyphenyl)-2,4 (1H,3H) - chinazolindion mit Äthyljodid.

| | | | | |
|-----------------------------------|---|--------------|----------|------------------|
| J CH ₂ CH ₃ | C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ | Smp. 164-165 | Methanol | farblose Prismen |
|-----------------------------------|---|--------------|----------|------------------|

Es folgen Umsetzungsprodukte der oben angegebenen Verbindung 1-(p-Methoxyphenyl)-2,4(1E,3E)-chinazolidinon mit verschiedenen Alkylierungsmitteln des Typs Rⁿ

| Alkylierungsmittel | Produkt | | | Schmelz- od. °C siedepunkt | unkristallisiert aus | Aussehen |
|--|---|--|------------------|-------------------------------|-------------------------|------------------|
| | Bruttoformel | | | | | |
| J CH ₂ CH ₃ | C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ | | Smp. 191-193 | Äthanol + Dimethylformamid | | farblose Prismen |
| BrCH ₂ CH ₂ OCOCH ₃ | C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₅ | | Smp. 134,5-135,5 | Methanol | " | " |
| BrCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃ | C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ | | Smp. 136-138 | " | " | " |
| BrCH ₂ CH ₂ OH | C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ | | Smp. 166,5-163 | " | " | " |

109846/1957

2120663

Es folgen Umsetzungsprodukte der oben angegebenen Verbindung 1-(p-Chlorphenyl)-2,4(1H,3H)-chinazolin-3-one mit verschiedenen Alkylierungsmitteln des Typs R.X

Produkt

| Alkylierungsmittel | Bruttoformel | Schmelz- od. Siedepunkt °C | umkristallisiert aus | Aussehen |
|--|---|----------------------------|----------------------|---------------------------------|
| J CH ₂ CH ₃ | C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ | Smp. 160-163 | Methanol | farblose Prismen |
| J CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ | C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ | Smp. 144-145 | " | farblose Nadeln |
| BrCH ₂ CH ₂ OCOCH ₃ | C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ O ₄ | Smp. 145-147 | Äthanol | hellgelbe Prismen ¹⁸ |
| BrCH ₂ CH ₂ Cl | C ₁₆ H ₁₂ ClN ₂ O ₂ | Smp. 169-170 | " | farblose Prismen |
| BrCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃ | C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ | Smp. 134-135 | Methanol | " |
| ClCH ₂ COOCH ₂ CH ₃ | C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ O ₄ | Smp. 131-183 | Äthanol | farblose Nadeln |
| BrCH ₂ CH ₂ OH | C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ | Smp. 145-146 | Methanol | " |

Es folgen Umsetzungsprodukte der oben angegebenen Verbindung 1-(o-Chlorphenyl)-2,4(1E,3H)-chinazolin-2-on mit verschiedenen Alkylierungsmitteln des Typs R¹:

| Alkylierungsmittel | Produkt | | Schmelz- od. °C siedepunkt | unkristallisiert aus | Aussehen |
|---|---|--|-------------------------------|-------------------------|------------------|
| | Bruttoformel | | | | |
| BrCH ₂ CH ₂ OCOCH ₃ | C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ O ₄ | | Smp. 144-145 | Äthanol | farblose Prismen |
| BrCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃ | C ₁₉ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ | | Smp. 129-130 | " | farblose Nadeln |
| BrCH ₂ CH ₂ OH | C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ | | Smp. 149-152 | " | farblose Prismen |
| Es folgen Umsetzungsprodukte der oben angegebenen Verbindung 1-(m-Chlorphenyl)-2,4(1E,3H)-chinazolin-2-on mit verschiedenen Alkylierungsmitteln des Typs R ¹ : | | | | | |
| J CH ₂ CH ₃ | C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ | | Smp. 179-180 | Äthanol | farblose Prismen |
| BrCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃ | C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ | | Smp. 115-116 | " | " |
| BrCH ₂ CH ₂ OCOCH ₃ | C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ O ₄ | | Smp. 136-137 | Äthanol | " |
| BrCH ₂ CH ₂ OH | C ₁₅ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ | | Smp. 149-150,5 | " | " |

| Alkylierungsmittel | Produkt Bruttoformel | Schmelz- od. Siedepunkt °C | unkristallisiert aus | Aussehen |
|--|---|-------------------------------|-------------------------|------------------|
| $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ | $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$ | Smp. 136,5-139,5 | ethanol | farblose Prismen |
| $\text{ClCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ | $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$ | Smp. 127-129 | " | " |
| $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ | $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ | Smp. 170-171 | " | " |
| $\text{J CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ | Smp. 141-146 | " | " |
| $\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ | $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ | Smp. 121-123 | " | " |
| $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$ | Smp. 132-134 | " | " |
| $\text{J CH}(\text{CH}_3)_2$ | $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$ | Smp. 140-141,5 | " | Nadeln |

Es folgen Umsetzungsprodukte der oben angegebenen Verbindung 1-(o,m-Dichlorphenyl)-2,4 (1E,3E)-chinazolinindion mit verschiedenen Alkylierungsmitteln des Typs R X.

| Produkt | | Schmelz- od. °C siedepunkt | umkristallisiert aus | Aussehen |
|--|---|-------------------------------|-------------------------|------------------|
| Alkylierungsmittel | Bruttoformel | | | |
| J CH ₂ CH ₃ | C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ | Smp. 166-167,5 | Methanol | farblose Prismen |
| BrCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃ | C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₃ | Smp. 102,5-104 | " | " |
| BrCH ₂ CH ₂ OH | C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃ | Smp. 144,5-146 | Methanol + Wasser | farblose Nadeln |

109846/1957

Es folgen Umsetzungsprodukte der oben angegebenen Verbindung 1-(m,p-Dichlorphenyl)-2,4 (1H,3H)-chinazolinindion mit verschiedenen Alkylierungsmitteln des Typs R X :

Produkt

| Alkylierungsmittel | Bruttoformel | Schmelz-od. Siedepunkt °C | umkristallisiert aus | Aussehen |
|--|---|---------------------------|---------------------------|-------------------|
| J CH ₂ CH ₃ | C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ | Smp. 139-141 | Methanol | farblose Prismen |
| BrCH ₂ CH ₂ OCOCH ₃ | C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₄ | Smp. 120-121 | " | " Madeln 22. |
| BrCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃ | C ₁₈ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₃ | Smp. 114-115,5 | " | " " |
| BrCH ₂ CH ₂ OH | C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃ | Smp. 145-147 | " | hellgelbe Prismen |
| BrCH ₂ CH ₂ Cl | C ₁₆ H ₁₁ Cl ₃ N ₂ O ₂ | Smp. 155-156 | Äthanol Dimethylformid | farblose Prismen |

Es folgen Umsetzungsprodukte der oben angegebenen Verbindung 1-Phenyl-2,4 (1H,3H)-chinazolinindion mit verschiedenen Alkylierungsmitteln des Typs R X :

| | | | | |
|-----------------------------------|---|------------------|----------|------------------|
| J CH ₂ CH ₃ | C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ | Smp. 196,5-197,5 | Methanol | farblose Prismen |
|-----------------------------------|---|------------------|----------|------------------|

120663

2120663

Produkt

Alkylierungsmittel

Bruttoformel

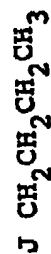
Schmelz- od. °C
siedepunktunkristallisiert
aus

Aussehen

farblose Prismen

Methanol + Wasser

Smp. 106-107

 $C_{18}H_{18}N_2O_2$ 

"

Methanol

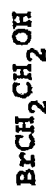
Smp. 164-165

 $C_{18}H_{16}N_2O_4$ 

"

"

Smp. 205,5-208

 $C_{16}H_{14}N_2O_3$ 

"

"

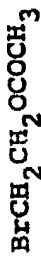
Smp. 93 - 95

 $C_{18}H_{18}N_2O_3$ 

"

"

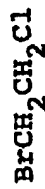
Smp. 159-160,5

 $C_{18}H_{16}N_2O_4$ 

"

Dimethylformamid

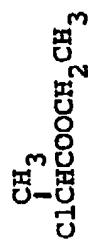
Smp. 214; 216,5

 $C_{16}H_{13}ClN_2O_2$ 

hellgelbe Prismen

Methanol

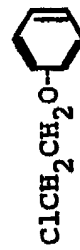
Smp. 153-154

 $C_{17}H_{15}ClN_2O_2$ 

Smp. 129-130

 $C_{19}H_{13}N_2O_4$ 

Smp. 159,5-160,5

 $C_{13}H_{17}N_3O_4$ 

Smp. 188-189



 $C_{22}H_{18}N_2O_3$

Dimethylformamid

farblose Nadeln

gelbe Nadeln

109846/1957

| Alkylierungsmittel | Bruttoformel | Produkt | Schmelz-od.- siedepunkt °C | unkristallisiert aus | Aussehen |
|--|--|---------|-------------------------------|--------------------------------|------------------|
| $\text{ClCH}_2\text{-}$  Cl | $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_4$ | | Smp. 179-180 | Methanol | farblose Nadeln |
| $\text{ClCH}_2\text{-}$  OCH_3 | $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ | | Smp. 178-179 | Methanol + Dimethylformamid | farblose Prismen |

Verfahrensheispiele zur Herstellung von Chinazolindion-
Derivaten nach der Erfindung

Beispiel 1

Eine Mischung von 5,4 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H,3H)-chinazolindion, 1,3 g Dimethylsulfat und 30 ml Aceton wurde 2 Stunden auf einem Wasserbad auf 50 - 70°C erwärmt. Dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde zur Neutralisation unter Kühlen in eine 20%ige Natriumhydroxid-Lösung gegossen. Die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol wurden 4,1 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-methyl-2,4(1H,3H)-chinazolindion in Form von farblosen Prismen erhalten.

Schmelzpunkt und Analysenwerte dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 139 - 139,5°C

Bruttoformel $C_{16}H_{11}F_3N_2O_2$

Elementarzusammensetzung (theoretisch) C:60,00 H:3,46 N:3,75

Elementarzusammensetzung (gefunden) C:60,01 H:3,66 N:3,46

Beispiel 2

5,4 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H,3H)-chinazolindion und 50 ml getrocknetes Dimethylformamid wurden mit 1 g 50%igem Natriumhydroxid versetzt und 7 Stunden gerührt. Dann wurden 3,6 g Äthyljodid zugegeben und weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter vermindertem Druck abdestilliert, und der Rückstand wurde mit Wasser versetzt. Die entstandenen Kristalle wurden abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 5 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-äthyl-2,4(1H,3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analyseergebnisse dieser Substanz waren:

Schmelzpunkt 156 - 157°C

Bruttoformel $C_{17}H_{13}F_3N_2O_2$

Elementarzusammensetzung

| | | | |
|-------------|---------|--------|--------|
| theoretisch | C:61,07 | H:3,92 | N:8,38 |
| gefunden | C:61,07 | H:3,98 | N:8,32 |

Beispiel 3

0,6 g metallisches Natrium wurde zu 10 ml n-Butylalkohol hinzugegeben. Das gebildete Natriumbutylalkoholat wurde mit einer Lösung von 6,5 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in 20 ml getrocknetem Dimethylformamid versetzt. Die Mischung wurde zunächst 1 Stunde und dann nach Zugabe von 10,5 g n-Butylbromid weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Ganze wurde dann mit Wasser versetzt, und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, getrocknet und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 6,1 g farblose Prismen von 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-(n-butyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 126 - 127°C

Bruttoformel $C_{19}H_{17}F_3N_2O_2$

Elementarzusammensetzung

| | | | |
|-------------|---------|--------|--------|
| theoretisch | C:62,98 | H:4,73 | N:7,73 |
| gefunden | C:63,39 | H:5,04 | N:7,95 |

Beispiel 4

0,5 g Natriumamid wurde zu einer Mischung von 3,6 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 30 ml getrocknetem Dimethylformamid hinzugegeben und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 5,9 g Isoamyljodid zugesetzt. Nach 3-stündiger Reaktion bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen.

Die entstandenen Kristalle wurden abfiltriert, getrocknet und aus Methylalkohol umkristallisiert. 3,9 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-(iso-amyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion wurden in Form von farblosen Prismen erhalten.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 115 - 115,5°C

Bruttoformel $C_{20}H_{19}F_3N_2O_2$

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:62,82 H:5,09 N:7,44

gefunden C:63,95 H:5,18 N:7,38

Beispiel 5

1 g 50%iges Natriumhydroxid wurde zu einer Mischung von 5,4 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 40 ml getrocknetem Dimethylformamid zugesetzt, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 4 g Benzylbromid zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, getrocknet und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 6 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-benzyl-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 183 - 184°C

Bruttoformel $C_{22}H_{15}F_3N_2O_2$

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:66,66 H:3,81 N:7,07

gefunden C:66,67 H:3,90 N:6,79

-28-
28Beispiel 6

1,3 g 50%iges Natriumhydroxid wurden zu einer Mischung von 7 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolidion und 40 ml getrocknetem Dimethylformamid zugegeben, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 4,3 g 1-Brom-2-Chloräthan zugesetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, getrocknet und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 6,3 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-(2"-chloräthyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolidion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 136 - 137°C

Bruttoformel $C_{17}H_{12}ClF_3N_2O_2$

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:55,37 H:3,28 N:7,60

gefunden C:55,17 H:3,39 N:7,50

Beispiel 7

1 g 50%iges Natriumhydroxid wurde zu einer Mischung von 4,5 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolidion und 40 ml getrocknetem Dimethylformamid zugegeben, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 4,5 g Diäthylaminoäthylchlorid zugesetzt, und die Mischung wurde 3 Stunden auf 40 - 45°C erwärmt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, und der Rückstand wurde mit Wasser versetzt. Dabei wurde eine ölige Substanz erhalten. Diese Substanz wurde mit Äther extrahiert, und nach der Entfernung des Wassers wurde eine 23%ige äthanolische Salzsäure zur Neutralisation unter Kühlen zugegeben. Nun wurde

109846/1957

das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, und der Rückstand wurde aus Äthanol und Äthylacetat umkristallisiert. Man erhielt 6,2 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-(2"-diäthylaminoäthyl)-2,4(1H,3H)-chinazolindion-hydrochlorid in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 229 - 230°C

Bruttoformel $C_{21}H_{23}ClF_3N_3O_2$

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:57,08 H:5,25 N:9,51

gefunden C:57,05 H:5,47 N:9,43

Beispiel 8

2,4 g 50%iges Natriumhydroxid wurden zu einer Mischung von 9,2 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 80 ml getrocknetem Dimethylformamid zugegeben, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurde Äthylenbromhydrin zugesetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, getrocknet und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 10 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-(2"-hydroxyäthyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 138 - 139°C

Bruttoformel $C_{17}H_{13}F_3N_2O_3$

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:58,29 H:3,74 N:8,00

gefunden C:58,40 H:3,71 N:8,11

Beispiel 9

1 g 50%iges Natriumhydroxid wurde zu einer Mischung von 5,4 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolidion und 40 ml getrocknetem Dimethylformamid zugegeben, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 3,4 g Chlormethyläthyläther zugesetzt und 3 Stunden zur Reaktion gebracht. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen, und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, getrocknet und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 5 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-äthoxymethyl-2,4(1H, 3H)-chinazolidion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 157,5 - 159°C

Bruttoformel $C_{18}H_{15}F_3N_2O_2$

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:59,34 H:4,15 N:7,69

gefunden C:59,61 H:4,42 N:7,58

Beispiel 10

1 g 50%iges Natriumhydroxid wurde zu einer Mischung von 5,4 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolidion und 40 ml getrocknetem Dimethylformamid zugegeben, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 6,7 g Bromäthylacetat zugesetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen, und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, getrocknet und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 5,7 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-(2"-acetoxyäthyl)-2,4-(1H, 3H)-chinazolidion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 111,5 - 112°C

Bruttoformel $C_{19}H_{15}F_3N_2O_4$

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:58,16 H:3,85 N:7,14

gefunden C:58,28 H:3,64 N:7,15

Beispiel 11

0,5 g 50%iges Natriumhydroxid wurde zu einer Mischung von 2,7 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolidion und 20 ml getrocknetem Dimethylformamid zugesetzt und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurde eine Lösung aus 3,4 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-monochlormethoxy-methyl-2,4(1H, 3H)-chinazolidion in 20 ml getrocknetem Dimethyl-formamid beigelegt, und die Mischung wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, und die entstandenen Kristalle wurden abfiltriert, getrocknet und aus Methylalkohol und Äthylacetat umkristallisiert. Man erhielt 58 g bis-[3-(1-3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolidion]-methyläther in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 114 - 114,5°C

Bruttoformel $C_{32}H_{20}F_6N_4O_5$

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:58,72 H:3,08 N:8,56

gefunden C:58,90 H:2,86 N:8,57

Beispiel 12

1 g 50%iges Natriumhydroxid wurde zu einer Mischung von 5,4 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 40 ml getrocknetem Dimethylformamid zugesetzt, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 4,3 g 1-Chlor-2-(N,N-dimethylcarbamoyloxy)-äthan beigefügt und 4 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, und der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und unter Kühlung aufbewahrt. Es entstanden Kristalle, die dann aus Methylalkohol umkristallisiert wurden. Man erhielt 5,2 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-(2"-N,N-dimethylcarbamoyloxyäthyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 157 - 158°C

Bruttoformel $C_{20}H_{18}F_3N_3O_4$

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:57,01 H:4,31 N:9,97

gefunden C:57,23 H:4,20 N:10,0

Beispiel 13

1 g Natriumhydroxid wurde zu einer Mischung von 5,4 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 40 ml getrocknetem Dimethylformamid zugesetzt, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 4 g p-Chlorbenzoylchlorid zugesetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die entstandenen Kristalle wurden abfiltriert, getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 5,7 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-(4"-Chlorbenzoyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

2120663

- 33 -

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 196 - 197°C

Bruttoformel $C_{22}H_{12}ClF_3N_2O_3$

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:61,33 H:3,28 N:6,50

gefunden C:61,45 H:3,32 N:6,33

Beispiel 14

0,7 g Natriumhydroxid wurde zu einer Mischung von 3,1 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 40 ml getrocknetem Dimethylformamid zugesetzt, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 2 g Acetylchlorid zugetropft und 3 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, getrocknet und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 2,5 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-acetyl-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 165 - 166°C

Bruttoformel $C_{17}H_{11}F_3N_2O_3$

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:58,62 H:3,18 N:8,05

gefunden C:58,87 H:3,26 N:7,91

Beispiel 15

Eine Lösung aus einer Mischung von 2 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion, 30 ml getrocknetem Dimethylformamid und 1,6 g getrocknetem Pyridin wurde auf

109846/1957

2120663

- 97 -
34

80°C erwärmt. Dann wurden 4,2 g Benzoylchlorid zugetropft und 3 Stunden bei 80 - 90°C zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Ganze filtriert, das Filtrat wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die entstandenen Kristalle wurden abfiltriert und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 1,8 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-benzoyl-2,4(1H, 3H)-chinazolidinon in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 166 - 167°C

Bruttoformel $C_{22}H_{13}F_3N_2O_3$

Elementarzusammensetzung

| | | | |
|-------------|----------|---------|---------|
| theoretisch | C: 64,39 | H: 3,19 | N: 6,83 |
| gefunden | C: 64,24 | H: 3,30 | N: 6,87 |

Beispiel 16

Eine Lösung aus einer Mischung von 3 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolidinon, 30 ml Dimethylformamid und 4 g Triäthylamin wurde auf 80°C erwärmt. Dann wurden 2,8 g Propionylchlorid zugetropft und 3 Stunden bei 80 - 90°C zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Ganze filtriert, das Filtrat wurde unter vermindertem Druck bis zur Trockene eingedampft, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die entstandenen Kristalle wurden abfiltriert und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 2,8 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-propionyl-2,4(1H, 3H)-chinazolidinon in Form farbloser Nadeln.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 177,5 - 178,5°C

Bruttoformel ~~XXXXXXXXXX~~ $C_{19}H_{16}F_3N_2O_4$

109846/1957

2120663

- 35 -

Elementarzusammensetzung

| | | | |
|-------------|---------|--------|---------|
| theoretisch | C:56,02 | H:3,96 | N:10,32 |
| gefunden | C:56,21 | H:3,83 | N:10,24 |

Beispiel 17

Eine Mischung aus 5 g 1-(3'-Chlorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion, 1,3 g Dimethylsulfat und 50 ml Aceton wurde 2 Stunden auf einem Wasserbad auf 50 - 70°C erwärmt. Dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert, und der Rückstand wurde zwecks Neutralisation unter Kühlen in eine 50%ige Natriumhydroxid-Lösung gegossen. Die entstandenen Kristalle wurden abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Dimethylformamid umkristallisiert. Es wurden 4,2 g 1-(3'-Chlorphenyl)-3-methyl-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen erhalten.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

| | |
|--------------|------------------------|
| Schmelzpunkt | 223 - 226°C |
| Bruttoformel | $C_{15}H_{11}ClN_2O_2$ |

Elementarzusammensetzung

| | | | |
|-------------|---------|--------|--------|
| theoretisch | C:62,84 | H:3,87 | N:9,77 |
| gefunden | C:62,75 | H:3,84 | N:9,79 |

Beispiel 18

Zu einer Mischung von 4,1 g 1-(3'-Chlorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 40 ml getrocknetem Dimethylformamid wurde 1 g 50%iges Natriumhydroxid zugesetzt, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 3,3 g Glycerin- α -monochlorhydrin beigegeben und 1,5 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die gebildeten Kristalle

109846/1957

wurden abfiltriert und aus Methylalkohol umkristallisiert.
Es wurden 4,2 g 1-(3'-Chlorphenyl)-3-(2'',3''-Dihydroxypropyl)
2,4(1H, 3H)-chinazolidinon in Form farbloser Nadeln erhalten.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren
wie folgt:

Schmelzpunkt 163 - 164°C

Bruttoformel $C_{17}H_{15}ClN_2O_4$

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:58,88 H:4,36 N:8,08

gefunden C:59,08 H:4,37 N:8,07

Beispiel 19

Zu einer Mischung von 1,5 g 1-(2',3'-Dichlorphenyl)-2,4
(1H, 3H)-chinazolidinon und 30 ml getrockneten Dimethyl-
formamid wurde 0,5 g 50%iges Natriumhydroxid zugesetzt,
und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 5 g
2-Bromäthylacetat beigegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur
zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel
unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde
mit Wasser aufgenommen und die entstandenen Kristalle wurden
aus Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 1,7 g 1-(2',3'-
Dichlorphenyl)-3-(2''-acetoxyäthyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolin-
dion in Form farbloser Nadeln.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren
wie folgt:

Schmelzpunkt 183,5 - 184,5°C

Bruttoformel $C_{18}H_{14}Cl_2N_2O_4$

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:54,98 H:3,59 N:7,13

gefunden C:55,00 H:3,53 N:7,14

Beispiel 20

0,6 g metallisches Natrium wurde in 10 ml Äthylalkohol eingebracht, wobei sich das Äthylat bildete. Dann wurde eine Lösung von 5,8 g 1-(2'-Chlorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in 20 ml getrocknetem Dimethylformamid und anschließend 6,6 g Äthyljodid zugefügt. Das Ganze wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach der Zugabe von Wasser wurden die entstandenen Kristalle abfiltriert, getrocknet und aus Äthylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 5,4 g 1-(2'-Chlorphenyl)-3-äthyl-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 145 - 146°C

Bruttoformel $C_{16}H_{13}ClN_2O_2$

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:63,90 H:4,36 N:9,31

gefunden C:63,96 H:4,27 N:9,42

Beispiel 21

Zu einer Mischung von 2,7 g 1-(4'-Chlorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 30 ml getrocknetem Dimethylformamid wurde 0,7 g 50%iges Natriumhydroxid zugesetzt, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 3,6 g Dimethylaminopropylchlorid beigegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und die entstandenen Kristalle wurden abfiltriert und aus Äthylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 2,9 g farblose Nadeln von 1-(4'-Chlorphenyl)-3-(3"-dimethylaminopropyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

109846/1957

Schmelzpunkt 164,5 - 165,5°C

Bruttoformel $C_{19}H_{20}ClN_3O_2$

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:63,77 H:5,63 N:11,74

gefunden C:63,62 H:5,65 N:11,50

Beispiel 22

Zu einer Mischung von 4,5 g 1-(3',4'-Dichlorphenyl)-2,4-(1H, 3H)-chinazolindion und 40 ml Dimethylformamid wurden 1,1 g Natriumamid zugesetzt, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 7,3 g Äthylbromacetat beigegeben und 1 Stunde zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und aus einem Lösungsmittelgemisch von Dimethylformamid und Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 4,6 g 1-(3',4'-Dichlorphenyl)-3-äthylacetat-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 157,5 - 158,5°C

Bruttoformel $C_{18}H_{14}Cl_2N_2O_4$

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:54,98 H:3,59 N:7,12

gefunden C:54,93 H:3,53 N:7,06

Beispiel 23

Zu einer Mischung von 1,7 g 1-(2',6'-Dichlorphenyl)-2,4-(1H, 3H)-chinazolindion und 30 ml getrocknetem Dimethylformamid wurde 0,6 g 50%iges Natriumhydroxid zugegeben, und die Mischung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur umgesetzt.

Dann wurden 5 g Äthyljodid beigelegt, und die Mischung wurde nochmals 2 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 1,5 g 1-(2',6'-Dichlorphenyl)-3-äthyl-2,4(1H, 3H)-chinazolin-2,4-dion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 174,5 - 175,5°C

Bruttoformel $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_2$

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:57,33 H:3,61 N:8,36

gefunden C:57,43 H:3,49 N:8,34

Beispiel 24

Zu einer Mischung von 3 g 1-(3'-Fluorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolin-2,4-dion und 30 ml getrocknetem Dimethylformamid wurde 0,8 g 50%iges Natriumhydroxid zugesetzt, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 3,7 g Äthylenbromhydrin beigegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die entstandenen Kristalle wurden aus einem Lösungsmittelgemisch von Methylalkohol und Wasser umkristallisiert. Man erhielt 2,9 g 1-(3'-Fluorphenyl)-3-(2"-hydroxyäthyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolin-2,4-dion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 136,5 - 137,5°C

Bruttoformel $C_{16}H_{13}FN_2O_3$

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:63,99 H:4,36 N:9,33

gefunden C:64,15 H:4,07 N:9,37

Beispiel 25

Eine Mischung von 1,8 g 1-(4'-Fluorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion, 3 g Diäthylsulfat und 50 ml Aceton wurde auf einem Wasserbad 2 Stunden auf 50 - 70°C erwärmt. Dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert, und der Rückstand wurde zwecks Neutralisation unter Kühlen in eine 20%ige Natriumhydroxid-Lösung gegossen. Die entstandenen Kristalle wurden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus einem Lösungsmittelgemisch von Methylalkohol und Dimethylformamid umkristallisiert. Man erhielt 1,6 g 1-(4'-Fluorphenyl)-3-äthyl-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 213 - 215°C

Bruttoformel $C_{16}H_{13}FN_2O_2$

Elementarzusammensetzung

| | | | |
|-------------|---------|--------|--------|
| theoretisch | C:67,60 | H:4,61 | N:9,85 |
|-------------|---------|--------|--------|

| | | | |
|----------|---------|--------|--------|
| gefunden | C:67,51 | H:4,38 | N:9,91 |
|----------|---------|--------|--------|

Beispiel 26

Zu einer Mischung von 1,8 g 1-(4'-Fluorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 30 ml getrocknetem Dimethylformamid wurde 0,7 g 50%iges Natriumhydroxid zugesetzt, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 3,2 g 2-Bromäthyl-äthyläther beigelegt und 3 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und aus einem Lösungsmittelgemisch von Methylalkohol und Wasser umkristallisiert. Man erhielt 1,8 g 1-(4'-Fluorphenyl)-3-(2"-äthoxyäthyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Nadeln.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 112 - 113°C

Bruttoformel $C_{18}H_{17}FN_2O_3$

Elementarzusammensetzung

| | | | |
|-------------|---------|--------|--------|
| theoretisch | C:65,85 | H:5,22 | N:8,53 |
|-------------|---------|--------|--------|

| | | | |
|----------|---------|--------|--------|
| gefunden | C:65,79 | H:5,34 | N:8,64 |
|----------|---------|--------|--------|

Beispiel 27

Zu einer Mischung von 2 g 1-(3'-Bromphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 30 ml getrocknetem Dimethylformamid wurde 0,4 g 50%iges Natriumhydroxid zugesetzt, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 5 g 2-Bromäthylacetat beigegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 1,8 g 1-(3'-Bromphenyl)-3-(2"-acetoxyäthyl)-2,4-(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 145 - 146°C

Bruttoformel $C_{18}H_{15}BrN_2O_4$

Elementarzusammensetzung

| | | | |
|-------------|---------|--------|--------|
| theoretisch | C:53,61 | H:3,75 | N:6,95 |
|-------------|---------|--------|--------|

| | | | |
|----------|---------|--------|--------|
| gefunden | C:53,46 | H:3,71 | N:6,80 |
|----------|---------|--------|--------|

Beispiel 28

Metallisches Natrium wurde in einer Menge von 0,6 g zu 10 ml Äthylalkohol gegeben, um das Äthylat zu bilden. Dann wurde eine Lösung aus 5,3 g 1-(2',3'-Dimethylphenyl)-2,4-(1H, 3H)-chinazolindion in 20 ml getrocknetem Dimethylformamid

und ferner 4,6 g Äthyljodid beigelegt, und die Mischung wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach der Zugabe von Wasser wurden die gebildeten Kristalle abfiltriert und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 4,7 g 1-(2',3'-Dimethylphenyl)-3-äthyl-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Nadeln.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 202 - 205°C

Bruttoformel $C_{18}H_{18}N_2O_2$

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:73,45 H:6,16 N:9,52

gefunden C:72,80 H:5,93 N:9,64

Beispiel 29

Eine Mischung von 1,5 g 1-(3'-Methoxyphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 30 ml getrocknetem Dimethylformamid wurde mit 0,5 g 50%igem Natriumhydroxid versetzt und 1 Stunde gerührt. Dann wurden 5 g 2-Bromäthylacetat zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die gebildeten Kristalle abfiltriert und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 1,8 g 1-(3'-Methoxyphenyl)-3-(2"-acetoxyäthyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 130 - 131°C

Bruttoformel $C_{19}H_{18}N_2O_5$

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:64,40 H:5,12 N:7,91

gefunden C:64,52 H:4,96 N:7,85

Beispiel 30

Eine Mischung von 1 g 1-(4'-Äthoxyphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 20 ml getrocknetem Dimethylformamid wurde mit 0,2 g Natriumamid versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 1,9 g Bromchloräthan beigelegt, und die Mischung wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 1,0 g 1-(4'-Äthoxyphenyl)-3-(2"-Chloräthyl)-2,4-(1H, 3H)-chinazolindion in Form von farblosen Nadeln.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 144 - 146°C

Bruttoformel $C_{18}H_{17}ClN_2O_3$

Elementarzusammensetzung

| | | | |
|-------------|---------|--------|--------|
| theoretisch | C:62,70 | H:4,97 | N:8,12 |
| gefunden | C:62,66 | H:4,96 | N:8,25 |

Beispiel 31

Eine Mischung aus 2,4 g 1-Phenyl-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 30 ml getrocknetem Dimethylformamid wurde mit 0,6 g 50%igen Natriumhydroxid versetzt und 1 Stunde gerührt. Dann wurden 6,8 g 2-Brommethylbenzoat zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die gebildeten Kristalle wurden aus einem Lösungsmittelgemisch von Dimethylformamid und Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 3,9 g 1-Phenyl-3-(2"-Benzoyloxyäthyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 150,5 - 151°C

Bruttoformel $C_{23}H_{18}N_2O_4$

Elementarzusammensetzung

| | | | |
|-------------|----------|---------|---------|
| theoretisch | C: 71,49 | H: 4,70 | N: 7,25 |
|-------------|----------|---------|---------|

| | | | |
|----------|----------|---------|---------|
| gefunden | C: 71,41 | H: 4,79 | N: 7,35 |
|----------|----------|---------|---------|

Beispiel 32

2,8 g Propionylchlorid wurden zu einer gemischten Lösung aus 5,6 g 1-Phenyl-2,4(1H, 3H)-chinazolindion, 30 ml getrocknetem Dimethylformamid und 4 g Triäthylamin zugetropft, und das Ganze wurde 3 Stunden bei 80 - 90°C umgesetzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 2,3 g 1-Phenyl-3-propionyl-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Nadeln.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 154 - 155°C

Bruttoformel $C_{17}H_{14}N_2O_3$

Elementarzusammensetzung

| | | | |
|-------------|----------|---------|---------|
| theoretisch | C: 69,37 | H: 4,79 | N: 9,52 |
|-------------|----------|---------|---------|

| | | | |
|----------|----------|---------|---------|
| gefunden | C: 69,21 | H: 4,87 | N: 9,31 |
|----------|----------|---------|---------|

Beispiel 33

Eine Mischung aus 1,9 g 1-(3'-Methylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 30 ml getrocknetem Dimethylformamid wurde mit 0,7 g 50%igem Natriumhydroxid umgesetzt und 1 Stunde gerührt. Dann wurden 3 g Äthylendibromhydrin beige-

2120663

- 45 -

fügt und 3 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und aus einem Lösungsmittelgemisch von Methylalkohol und Wasser umkristallisiert. Man erhielt 1,9 g 1-(3'-Methylphenyl)-3-(2"-hydroxyäthyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolidinon in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 152 - 154°C

Bruttoformel $C_{17}H_{16}N_2O_3$

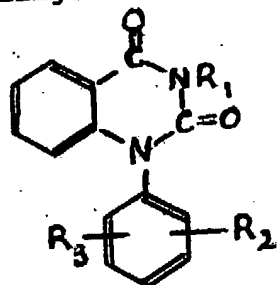
Elementarzusammensetzung

| | | | |
|-------------|----------|---------|---------|
| theoretisch | C: 68,91 | H: 5,44 | N: 9,45 |
| gefunden | C: 68,74 | H: 5,24 | N: 9,45 |

109846/1957

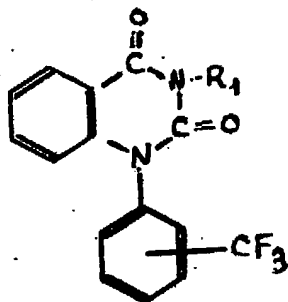
Patentansprüche

1. Chinazolindion-Derivate, gekennzeichnet durch die folgende allgemeine Formel

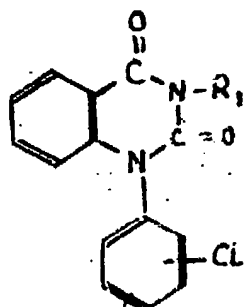


worin R_1 Alkyl, substituiertes Alkyl oder Acyl, und R_2 und/oder R_3 Wasserstoff, CF_3 , ein oder mehrere der Halogenatome Cl, Br und F, Methyl, Methoxy oder Äthoxy bedeuten.

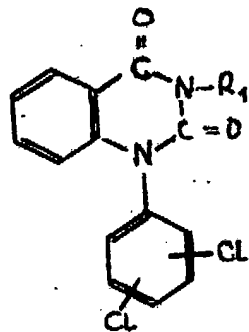
2. Chinazolindion-Derivat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



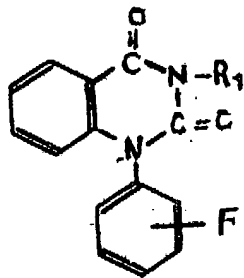
3. Chinazolindion-Derivat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



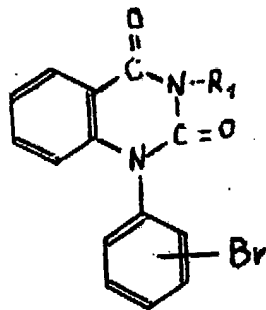
4. Chinazolindion-Derivat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



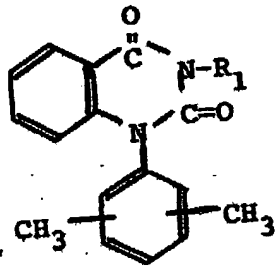
5. Chinazolindion-Derivat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



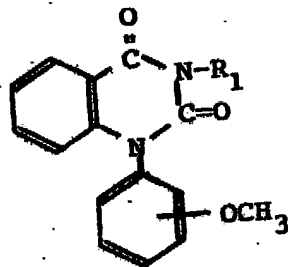
6. Chinazolindion-Derivat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



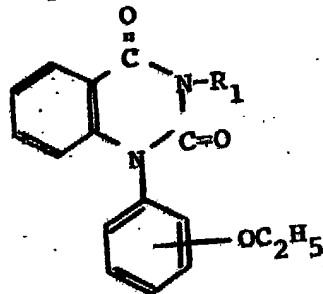
7. Chinazolindion-Derivat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



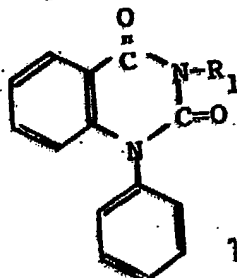
8. Chinazolindion-Derivat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



9. Chinazolindion-Derivat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel

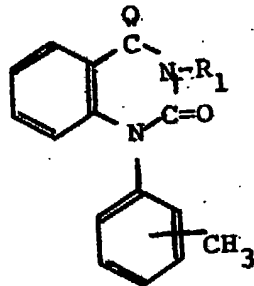


10. Chinazolindion-Derivat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel

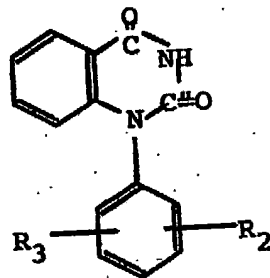


109846/1957

11. Chinazolindion-Derivat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



12. Verfahren zur Herstellung von Chinazolin-Derivaten nach einem der Ansprüche 1 - 11, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R_2 und/oder R_3 Wasserstoff, CF_3 , eines oder mehrere der Halogenatome Cl, Br und F, Methyl, Methoxy oder Äthoxy bedeuten, mit einem Alkylierungsmittel umgesetzt.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man als Alkylierungsmittel eine Verbindung der allgemeinen Formel R_1X verwendet, in der R_1 Alkyl, substituiertes Alkyl oder Acyl bedeutet.
14. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man als Alkylierungsmittel eine Verbindung der allgemeinen Formel $(R)_2SO_4$ verwendet, in der R ein niederes Alkyl-Radikal bedeutet.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 - 14, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktion in Gegenwart einer

Metallverbindung, insbesondere Natriumalkoholat, Natriumamid und Natriumhydrid, einer organischen Base, insbesondere Pyridin und Trimethylamin, oder einer anorganischen Base, insbesondere Alkalihydroxid und Alkalicarbonat, bewirkt.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 - 15, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktion in einem organischen Lösungsmittel durchführt.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß man als organisches Lösungsmittel Aceton oder Dimethylformamid verwendet.

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record.

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.